



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0020814

(51)⁷ **A61K 31/203**, 9/08, 31/232, 47/10,
47/22, 47/34, 47/44, A61P 27/04

(13) **B**

(21) 1-2012-00120

(22) 29.06.2010

(86) PCT/JP2010/061005 29.06.2010

(87) WO2011/001951 06.01.2011

(30) 2009-154862 30.06.2009 JP

(45) 25.04.2019 373

(43) 26.03.2012 288

(73) LION CORPORATION (JP)

3-7, Honjo 1-chome, Sumida-ku, Tokyo 1308644, Japan

(72) ODAKA Akito (JP), INOUE Chieko (JP), HATTORI Manabu (JP), TABUCHI Nobuhito (JP)

(74) Văn phòng luật sư Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) **CHẾ PHẨM DÙNG CHO MẮT**

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng cho mắt khác biệt ở chỗ chế phẩm này chứa (A) vitamin A, (B) polyoxyetylen polyoxypropylen glycol, và (C) thành phần dầu được chọn từ nhóm gồm dầu thầu dầu, dầu đậu nành, dầu vừng, dầu lạc, dầu oliu, dầu hạnh nhân, dầu mầm lúa mì, dầu ngô, dầu cây hạt cải dầu, dầu hướng dương, lanolin tinh chế và hydrocacbon gel hóa.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng cho mắt được bào chế với vitamin A và có tác dụng điều trị khô mắt.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong những năm gần đây, ngày càng có nhiều bệnh nhân bị khô mắt liên quan đến không khí khô trong nhà do việc dùng phổ biến máy điều hoà không khí, tăng sử dụng các thiết bị đầu cuối hiển thị hình ảnh như các máy tính cá nhân, tăng số người sử dụng kính áp tròng, và sự thay đổi đa dạng về môi trường sống và môi trường xã hội. Khô mắt là trạng thái trong đó giác mạc và kết mạc trên bề mặt nhãn cầu bị tổn thương do không có đủ số lượng và chất lượng nước mắt. Nước mắt được cấu thành bởi ba lớp gồm lớp dầu, lớp nước và lớp nhầy. Nước mắt mất ổn định khi sự cân bằng về số lượng và chất lượng của cấu trúc ba lớp này bị phá vỡ, vì vậy xảy ra rối loạn giác mạc, và gây nên khô mắt. Trong điều trị khô mắt, điều quan trọng là phục hồi cấu trúc ba lớp gồm lớp dầu, lớp nước và lớp nhầy này và điều trị rối loạn giác mạc.

Tài liệu trong tình trạng kỹ thuật

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: JP-A 2008-222638

Tài liệu sáng chế 2: JP 2006-117656 A

Tài liệu sáng chế 3: JP 2008-308450 A

Tài liệu sáng chế 4: JP 2008-094839 A

JP 2006-117656 A bộc lộ chế phẩm dùng được cho niêm mạc chứa i) axit hyaluronic hoặc muối của nó, ii) chất hoạt động bề mặt không ion, và iii) ít nhất một dầu thực vật được chọn từ nhóm bao gồm dầu thầu dầu, dầu vừng, dầu oliu, dầu đậu nành, dầu lạc, dầu hạnh nhân, dầu mầm lúa mì, dầu hoa trà, dầu ngô, dầu cây hạt cải dầu, dầu hướng dương, dầu bông, hoặc dầu cọ. Chất hoạt động bề mặt không ion có thể là copolyme khối polyoxyetylen-polyoxypropylen, polyoxyetylen sorbitan este của

axit béo, hoặc dầu thầu dầu được hoá rắn bằng polyoxyetylen. Chế phẩm này có thể dùng cho niêm mạc mắt.

JP 2008-308450 A bộc lộ chế phẩm dùng cho mắt chứa retinol palmitat và dextran.

JP 2008-094839 A bộc lộ chất dùng cho mắt chứa (a) vitamin A và các dẫn xuất của nó, (b) parafin lỏng có độ nhớt nhỏ hơn $90 \text{ mm}^2/\text{giây}$ ở nhiệt độ $37,8^\circ\text{C}$, với lượng nằm trong khoảng 0,005-0,15% trọng lượng/thể tích trong chất dùng cho mắt này, và (c) chất hoạt động bề mặt không ion."

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần giải quyết bởi sáng chế

Đã biết vitamin A là chất cần thiết để tăng sinh và biệt hóa tế bào biểu mô và có hoạt tính thúc đẩy sự sản xuất chất nhầy và hoạt tính làm liền tổn thương giác mạc. Do đó, cho rằng vitamin A là thuốc có tác dụng điều trị khô mắt và có tác dụng "phục hồi lớp nhầy của nước mắt" và "điều trị rối loạn giác mạc và kết mạc".

Ngoài ra, vitamin A có bản chất ưa chất béo, và nếu nó được đưa vào chế phẩm dùng cho mắt dưới dạng chế phẩm nước thì lớp dầu và lớp nước của nước mắt cũng có thể được bổ sung. Do đó, chế phẩm dùng cho mắt được bào chế với vitamin A có thể được dùng làm thuốc nhỏ mắt, chế phẩm này có thể phục hồi cấu trúc ba lớp gồm lớp dầu, lớp nước và lớp nhầy của nước mắt và có vai trò quan trọng trong điều trị khô mắt và điều trị rối loạn giác mạc.

Tuy nhiên, không rõ là chỉ vitamin A thì có đủ để bổ sung cho lớp dầu của nước mắt hay không, và vấn đề nữa là nếu vitamin A được đưa vào chế phẩm dùng cho mắt với lượng lớn thì các tác dụng phụ như kích ứng mắt có thể xảy ra không. Trong trường hợp vitamin A không đủ để bổ sung cho lớp dầu của nước mắt, thì có thể bổ sung một thành phần dầu. Chế phẩm như vậy cần có lượng chất hoạt động bề mặt tăng, với vấn đề kèm theo là gây ra kích ứng mắt như được mô tả dưới đây.

axit béo, hoặc dầu thầu dầu được hoá rắn bằng polyoxyetylen. Chế phẩm này có thể dùng cho niêm mạc mắt.

JP 2008-308450 A bộc lộ chế phẩm dùng cho mắt chứa retinol palmitat và dextran.

JP 2008-094839 A bộc lộ chất dùng cho mắt chứa (a) vitamin A và các dẫn xuất của nó, (b) parafin lỏng có độ nhớt nhỏ hơn $90 \text{ mm}^2/\text{giây}$ ở nhiệt độ $37,8^\circ\text{C}$, với lượng nằm trong khoảng 0,005-0,15% trọng lượng/thể tích trong chất dùng cho mắt này, và (c) chất hoạt động bề mặt không ion."

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần giải quyết bởi sáng chế

Đã biết vitamin A là chất cần thiết để tăng sinh và biệt hóa tế bào biểu mô và có hoạt tính thúc đẩy sự sản xuất chất nhầy và hoạt tính làm liền tổn thương giác mạc. Do đó, cho rằng vitamin A là thuốc có tác dụng điều trị khô mắt và có tác dụng "phục hồi lớp nhầy của nước mắt" và "điều trị rối loạn giác mạc và kết mạc".

Ngoài ra, vitamin A có bản chất ưa chất béo, và nếu nó được đưa vào chế phẩm dùng cho mắt dưới dạng chế phẩm nước thì lớp dầu và lớp nước của nước mắt cũng có thể được bổ sung. Do đó, chế phẩm dùng cho mắt được bào chế với vitamin A có thể được dùng làm thuốc nhỏ mắt, chế phẩm này có thể phục hồi cấu trúc ba lớp gồm lớp dầu, lớp nước và lớp nhầy của nước mắt và có vai trò quan trọng trong điều trị khô mắt và điều trị rối loạn giác mạc.

Tuy nhiên, không rõ là chỉ vitamin A thì có đủ để bổ sung cho lớp dầu của nước mắt hay không, và vấn đề nữa là nếu vitamin A được đưa vào chế phẩm dùng cho mắt với lượng lớn thì các tác dụng phụ như kích ứng mắt có thể xảy ra không. Trong trường hợp vitamin A không đủ để bổ sung cho lớp dầu của nước mắt, thì có thể bổ sung một thành phần dầu. Chế phẩm như vậy cần có lượng chất hoạt động bề mặt tăng, với vấn đề kèm theo là gây ra kích ứng mắt như được mô tả dưới đây.

Do tồn tại trên đây, cần phải phát triển chế phẩm dùng cho mắt được bào chế với vitamin A trong đó các thành phần dầu được đưa vào với lượng đủ để bổ sung cho lớp dầu của nước mắt và có tác dụng để điều trị khô mắt mà không gây ra kích ứng mắt.

Mặt khác, cần nghiên cứu việc sử dụng vitamin A làm thuốc nhỏ mắt hoặc thuốc mỡ tra mắt dạng dầu. Để bổ sung dầu vào nước mắt, hiệu quả nhất là dùng thuốc nhỏ mắt hoặc thuốc mỡ tra mắt dạng dầu. Tuy nhiên, khi thành phần dầu được đưa trực tiếp vào mắt, thì nảy sinh vấn đề do tính kích ứng và tính nhớt vốn có, "đau," khả năng nhìn bị nhoè như "mờ," "thị lực mờ" và các vấn đề tương tự, và cảm thấy khó chịu như thấy "dính". Với người sử dụng kính áp tròng, thì vấn đề nảy sinh khác là thành phần dầu có khả năng làm kính áp tròng trở nên đục hoặc bẩn.

Thành phần dầu có thể được hoà tan hoặc nhũ hóa bằng chất hoạt động bề mặt. Tuy nhiên, khi nhũ hóa với một lượng tương đối nhỏ chất hoạt động bề mặt đa phần thu được các chế phẩm màu trắng sữa. Mặc dù chế phẩm loại này có ưu điểm là ít kích ứng mắt, nhưng lại nảy sinh vấn đề là khi chế phẩm này được bảo quản trong thời gian dài thì khó giữ được độ ổn định và đồng nhất do việc tách lớp của thành phần dầu. Ngược lại, loại thuốc nhỏ mắt trong trong đó sử dụng lượng lớn chất hoạt động bề mặt để hoà tan thành phần dầu có ưu điểm là thành phần dầu tồn tại ổn định trong thuốc nhỏ mắt. Tuy nhiên, chất hoạt động bề mặt gây kích ứng giác mạc hoặc kết mạc và do đó, vẫn chưa đạt được tác dụng thoả đáng về việc ngăn ngừa hoặc cải thiện rối loạn khô mắt. Hơn nữa, vấn đề này trở nên rõ rệt hơn khi dùng kính áp tròng. Do đó, cần có chế phẩm dùng cho mắt có tác dụng cải thiện rối loạn khô mắt, hạn chế được kích ứng mắt và có độ ổn định duy trì hình thức tốt.

Sáng chế nhằm giải quyết tồn tại này trong lĩnh vực và nhằm tạo ra chế phẩm dùng cho mắt có tác dụng cải thiện triệu chứng khô mắt, hạn chế được kích ứng mắt và có độ ổn định duy trì hình thức tốt.

Biện pháp giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu chuyên sâu để đạt được mục đích trên và đã thấy rằng khi (C) thành phần dầu như dầu thực vật được đưa vào cùng

với (A) vitamin A, thì lớp dầu trong nước mắt có thể được bổ sung tốt, do đó cải thiện tác dụng khô mắt và hạn chế kích ứng mắt. Hơn nữa, cũng thấy rằng khi (B) polyoxyetylen polyoxypropylen glycol được đưa tiếp vào, thì việc sử dụng kết hợp các thành phần (A) và (C) có thể làm trong chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế từ đó cải thiện độ ổn định duy trì hình thức và cải thiện hơn tác dụng khô mắt. Ngoài ra, khi (D) chất chống oxy hóa được đưa tiếp vào, thì độ ổn định duy trì hình thức có thể được cải thiện hơn nữa. Khi (E) polyoxyetylen dầu thầu dầu được hóa rắn hoặc polyoxyetylen sorbitan este của axit béo được đưa tiếp vào, thì có thể thu được chế phẩm dùng cho mắt trong và có độ ổn định duy trì hình thức tốt mà không gây ra kích ứng mắt, do đó hoàn thành sáng chế này.

Do đó, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng cho mắt như sau.

- [1]. Chế phẩm dùng cho mắt chứa (A) vitamin A, (B) polyoxyetylen polyoxypropylen glycol và (C) thành phần dầu được chọn từ nhóm gồm dầu thầu dầu, dầu đậu nành, dầu vừng, dầu lạc, dầu oliu, dầu hạnh nhân, dầu mầm lúa mì, dầu ngô, dầu cây hạt cải dầu, dầu hướng dương, lanolin tinh chế và hydrocacbon gel hóa.
- [2]. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm 1, trong đó thành phần (A) là retinol palmitat, retinol axetat hoặc axit retinoic.
- [3]. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hàm lượng thành phần (B) nằm trong khoảng từ 0,1% đến 20% trọng lượng/thể tích.
- [4]. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm 1, 2 hoặc 3, trong đó hàm lượng thành phần (C) nằm trong khoảng từ 0,01% đến 5% trọng lượng/thể tích.
- [5]. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chế phẩm này còn chứa (D) chất chống oxy hóa.
- [6]. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm 5, trong đó thành phần (D) là vitamin E hoặc dibutylhydroxytoluen.
- [7]. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó chế phẩm này còn chứa thành phần (E) polyoxyetylen dầu thầu dầu được hóa rắn và/hoặc polyoxyetylen sorbitan este của axit béo với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,5% trọng lượng/thể tích.
- [8]. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm 7, trong đó tổng hàm lượng các thành phần (B) và (E) là ít nhất 1,1% trọng lượng/thể tích.

[9]. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm bất kì trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó chế phẩm này không chứa chất kháng khuẩn.

[10]. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó chế phẩm này là chế phẩm dùng cho người đeo kính áp tròng.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Theo sáng chế, cần có chế phẩm dùng cho mắt có tác dụng cải thiện triệu chứng khô mắt, hạn chế kích ứng mắt và có độ ổn định duy trì hình thức tốt.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết dưới đây.

Chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế chứa (A) vitamin A, (B) polyoxyetylen polyoxypropylen glycol và (C) thành phần dầu được chọn từ nhóm gồm dầu thầu dầu, dầu đậu nành, dầu vừng, dầu lạc, dầu oliu, dầu hạnh nhân, dầu mầm lúa mì, dầu ngô, dầu cây hạt cải dầu, dầu hướng dương, lanolin tinh chế và hydrocacbon gel hóa.

(A) Vitamin A

Vitamin A bao gồm bản thân vitamin A, hỗn hợp chứa vitamin A như dầu vitamin A, các dẫn xuất vitamin A như este của axit béo với vitamin A, và các chất tương tự. Các chất này có thể được sử dụng ở dạng đơn độc hoặc ở dạng hỗn hợp thích hợp gồm hai hoặc nhiều thành phần. Cụ thể hơn, thành phần này có thể là retinol palmitat, retinol axetat, retinol, axit retinoic, retinoit và các chất tương tự. Trong số đó, retinol palmitat, retinol axetat và axit retinoic là được ưu tiên. Retinol palmitat được bán trên thị trường thường ở dạng có từ 1 000 000 đến 1 800 000 đơn vị quốc tế (dưới đây được viết tắt là đơn vị hoặc I.U.), và ví dụ cụ thể như "retinol palmitat" (1 700 000 I.U./g), do Roche Vitamin Japan K.K. sản xuất).

Lượng thành phần (A) tốt hơn là nằm trong khoảng từ 50 000 đến 500 000 đơn vị/100 ml, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 50 000 đến 300 000 đơn vị/100 ml, và tốt

hơn nữa là nằm trong khoảng từ 100 000 đến 200 000 đơn vị/100 ml trong chế phẩm dùng cho mắt. Khi được tính theo % trọng lượng/thể tích (g/100 ml), lượng thành phần này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,03 đến 0,3% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,03 đến 0,18% trọng lượng/thể tích và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,06 đến 0,12% trọng lượng/thể tích mặc dù còn tùy vào số đơn vị vitamin A được đưa vào. Vitamin A có tác dụng điều trị tổn thương giác mạc/kết mạc và tác dụng cải thiện tình trạng khô mắt, mỏi mắt và mờ mắt. Nếu lượng này nhỏ hơn 50 000 đơn vị/100 ml, thì không tạo ra tác dụng điều trị tổn thương giác mạc/kết mạc và cũng không tạo ra tác dụng điều trị khô mắt. Lượng trên 500 000 đơn vị/100 ml, thì có thể gây ra các tác dụng phụ.

(B) Polyoxyetylen polyoxypropylen glycol

Polyoxyetylen polyoxypropylen glycol không bị giới hạn cụ thể về loại và có thể sử dụng các loại đã được mô tả trong Tá dược Nhật bản (Japanese Pharmaceutical Excipients - JPE). Mức độ polyme hóa trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 4 đến 200, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 20 đến 200 và mức độ polyme hóa trung bình của propylen oxit tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 100, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 70, và copolyme khối hoặc polyme ngẫu nhiên có thể được sử dụng. Các thành phần (B) có thể được sử dụng ở dạng đơn độc hoặc ở dạng hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều thành phần. Khi sử dụng một loại chất hoạt động bề mặt cụ thể làm thành phần (B), thì việc sử dụng kết hợp các thành phần (A) và (C) có thể làm trong chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế, cải thiện độ ổn định duy trì hình thức và cũng cải thiện tác dụng điều trị triệu chứng khô mắt. Ngoài ra, nếu thành phần (B) được đưa vào với lượng lớn, thì việc kích ứng mắt có thể sẽ xảy ra.

Đặc biệt, ví dụ về polyoxyetylen polyoxypropylen glycol bao gồm polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol như Lutrol F127 (do BASF sản xuất), Uniloob 70DP-950B (do NFO Corporation sản xuất) hoặc các chất tương tự, polyoxyetylen (120) polyoxypropylen (40) glycol (Pluronic F-87), polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol ((Pluronic F-68, cũng được gọi là Poloxamer 188) như Plonon #188P (do NFO corporation sản xuất) và các chất tương tự, polyoxyetylen

(42) polyoxypropylen (67) glycol ((Pluronic P123, cũng được gọi là Poloxamer 403), polyoxyetylen (54) polyoxypropylen (39) glycol (Pluronic P85) như Plonon #235P (do NFO corporation sản xuất) và các chất tương tự, polyoxyetylen (20) polyoxypropylen (20) glycol (Pluronic L-44), Tetronic và các chất tương tự. Trong số đó, ưu tiên polyoxyetylen (200) polyoxypropylen (70) glycol, polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol, và polyoxyetylen (54) polyoxypropylen (39) glycol.

Lượng thành phần (B) trong chế phẩm dùng cho mắt tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 15% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10% trọng lượng/thể tích, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,1 đến 10% trọng lượng/thể tích và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 3 đến 10% trọng lượng/thể tích. Nếu lượng này nhỏ hơn 0,1% trọng lượng/thể tích, thì khó hoà tan thành phần dầu. Lượng trên 20% trọng lượng/thể tích sẽ có thể gây kích ứng mắt. Tuy nhiên, chế phẩm chứa thành phần (B) với lượng lớn thì có thể gây kích ứng mắt. Trong trường hợp thành phần (B) được đưa vào ở dạng đơn độc dưới dạng chất làm hòa tan với lượng không nhỏ hơn 0,4% trọng lượng/thể tích, thì việc hoà tan thành phần dầu trở nên dễ dàng.

(C) Thành phần dầu

Thành phần dầu được chọn từ nhóm bao gồm dầu thầu dầu, dầu đậu nành, dầu vừng, dầu lạc, dầu oliu, dầu hạnh nhân, dầu mầm lúa mì, dầu ngô, dầu cây hạt cải dầu, dầu hướng dương, lanolin tinh chế và hydrocacbon gel hóa, có thể được sử dụng ở dạng đơn độc hoặc ở dạng hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều thành phần. Trong số đó, dầu thầu dầu, dầu vừng, dầu oliu, dầu đậu nành, và dầu lạc được ưu tiên hơn, dầu thầu dầu, dầu vừng, dầu đậu nành, và dầu lạc được ưu tiên hơn nữa và dầu thầu dầu, dầu vừng và dầu đậu nành được đặc biệt ưu tiên. Khi sử dụng vitamin (A) và thành phần dầu (C) ở dạng kết hợp, thì tác dụng điều trị triệu chứng khô mắt được cải thiện.

Để cải thiện triệu chứng khô mắt và độ ổn định hình thức, lượng thành phần (C) tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 3% trọng lượng/thể tích trong chế phẩm dùng cho mắt.

Nếu lượng này nhỏ hơn 0,01% trọng lượng/thể tích, thì khó đạt được cảm giác dễ chịu khi sử dụng. Lượng trên 5% trọng lượng/thể tích, thì trong một số trường hợp không thu được thuốc nhỏ mắt trong.

(D) Chất chống oxy hóa

Để cải thiện độ ổn định khi bảo quản và độ ổn định duy trì hình thức của vitamin A, ưu tiên sử dụng chất chống oxy hóa. Ví dụ về chất chống oxy hóa bao gồm vitamin E và dẫn xuất của nó như d- α -tocopherol, d- β -tocopherol, d- γ -tocopherol, d- δ -tocopherol, dl- α -tocopherol, d- α -tocopherol axetat, dl- α -tocopherol axetat, dl- β -tocopherol axetat, dl- γ -tocopherol axetat, dl- δ -tocopherol axetat, dl- α -tocopherol nicotinat và các chất tương tự, chất chống oxy hóa ưa chất béo như dibutylhydroxytoluen, butylhydroxy anisol và các chất tương tự, và chất chống oxy hóa tan trong nước như vitamin C, hydroquinon, xystein, glutathion và các chất tương tự. Các chất này có thể được sử dụng ở dạng đơn độc hoặc ở dạng hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều thành phần. Trong số đó, chất chống oxy hóa ưa chất béo như vitamin E là được ưu tiên, d- α -tocopherol axetat và dibutylhydroxytoluen được ưu tiên hơn, và d- α -tocopherol axetat là được đặc biệt ưu tiên.

Lượng thành phần (D) tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 0,3% trọng lượng/thể tích trong chế phẩm dùng cho mắt.

(E) Polyoxyetylen dầu thầu dầu được hóa rắn và/hoặc polyoxyetylen sorbitan este của axit béo

Về mặt độ ổn định duy trì hình thức, ưu tiên đưa polyoxyetylen dầu thầu dầu được hóa rắn và/hoặc polyoxyetylen sorbitan este của axit béo vào trong chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế. Ví dụ về polyoxyetylen dầu thầu dầu được hóa rắn bao gồm polyoxyetylen dầu thầu dầu được hóa rắn (E.O.) 5, polyoxyetylen dầu thầu dầu được hóa rắn 10, polyoxyetylen dầu thầu dầu được hóa rắn 20, polyoxyetylen dầu thầu dầu được hóa rắn 40, polyoxyetylen dầu thầu dầu được hóa rắn 50, polyoxyetylen dầu thầu dầu được hóa rắn 60, polyoxyetylen dầu thầu dầu được hóa rắn 100 và các chất

tương tự. Ví dụ về polyoxyetylen sorbitan este của axit béo bao gồm polyoxyetylen (20) sorbitan monolaurat (polysorbat 20), polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat (Polysorbat 80), polyoxyetylen sorbitan monostearat (Polysorbat 60), polyoxyetylen sorbitan tristearat (Polysorbat 65) và các chất tương tự. Các chất này có thể được sử dụng ở dạng đơn độc hoặc ở dạng hỗn hợp thích hợp gồm hai hoặc nhiều thành phần. Trong số đó, Polysorbat 80 và polyoxyetylen dầu thầu dầu được hóa rắn 60 là được ưu tiên.

Thành phần (E) có thể được đưa vào ở mức không gây ra kích ứng mắt. Lượng này tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,4% trọng lượng/thể tích và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,3% trọng lượng/thể tích trong chế phẩm dùng cho mắt.

Tổng lượng các thành phần (B) và (E) tốt hơn là ít nhất 1,1% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là ít nhất 2% trọng lượng/thể tích, để cải thiện độ ổn định duy trì hình thức. Như nêu trên, lượng thành phần (E) tốt hơn là không lớn hơn 0,5% trọng lượng/thể tích để cải thiện tình trạng khô mắt và ngăn ngừa kích ứng mắt.

Chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế còn có thể chứa, ngoài các thành phần nêu trên, nhiều thành phần thường được dùng trong chế phẩm dùng cho mắt trong phạm vi không làm cản trở hiệu quả của sáng chế. Các thành phần này bao gồm rượu polyhydric, các chất hoạt động bề mặt không phải là các chất được liệt kê trong thành phần (B) và (E), chất đệm, chất làm đặc, đường, chất điều chỉnh độ pH, chất kháng khuẩn, chất điều chỉnh trương lực, chất ổn định, chất tạo cảm giác mát lạnh, thuốc, nước và các chất tương tự. Các chất này có thể được sử dụng ở dạng đơn độc hoặc ở dạng hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều loại và có thể được đưa vào với lượng thích hợp.

Ví dụ về rượu polyhydric bao gồm glycerin, propylen glycol, butylen glycol, polyetylen glycol và các chất tương tự. Lượng rượu polyhydric tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 3% trọng lượng/thể tích trong chế phẩm dùng cho mắt.

Chất hoạt động bề mặt không phải là chất được liệt kê trong các thành phần (B) và (E) có thể được sử dụng kết hợp và bao gồm, ví dụ, chất hoạt động bề mặt lưỡng tính trên cơ sở glyxin như alkyl-diaminoethylglyxin, và chất hoạt động bề mặt cation như muối alkyl amoni bậc bốn (cụ thể là, benzalkoni clorua, benzethoni clorua và các chất tương tự). Lượng các chất hoạt động bề mặt này trong chế phẩm dùng cho mắt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 10% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 5% trọng lượng/thể tích.

Ví dụ về chất đệm bao gồm axit boric hoặc muối của nó (borax hoặc các muối tương tự), axit xitric hoặc muối của nó (natri xitrat hoặc các muối tương tự), axit phosphoric hoặc muối của nó (natri monohydro phosphat hoặc các muối tương tự), axit tartaric hoặc muối của nó (natri tartarat hoặc các muối tương tự), axit gluconic hoặc muối của nó (natri gluconat hoặc các muối tương tự), axit axetic hoặc muối của nó (natri axetat hoặc các muối tương tự), nhiều axit amin (axit epsilon-aminocaproic, kali aspartat, axit aminoethylsulfonic, axit glutamic, natri glutamat và các axit amin tương tự), và trometamol, v.v.. Trong số đó, trometamol là được ưu tiên để giảm kích ứng và đạt được tác dụng kháng khuẩn của chế phẩm. Hơn nữa, khi axit boric và borax được sử dụng kết hợp thì có thể thu được tác dụng kháng khuẩn cao. Lưu ý rằng trong thực hành sáng chế, khi axit boric, trometamol và axit xitric hoặc muối của nó được đưa vào thì độ ổn định của vitamin A được cải thiện hơn. Lượng chất đệm trong chế phẩm dùng cho mắt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% trọng lượng/thể tích.

Ví dụ về chất làm đặc bao gồm polyvinyl pyrolidon, hydroxyethylxenluloza, hydroxypropyl metylxenluloza, metylxenluloza, rượu polyvinyl, natri hyarulonat, natri chondroitin sulfat, axit polyacrylic, carboxyvinyl polyme và các chất tương tự. Chế phẩm chứa các thành phần này có độ duy trì cao, từ đó làm cải thiện hơn tác dụng điều trị tổn thương giác mạc/kết mạc. Lượng chất làm đặc trong chế phẩm dùng cho mắt tốt hơn là nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,001 đến 10% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% trọng lượng/thể tích và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3% trọng lượng/thể tích.

Ví dụ về đường bao gồm glucoza, xyclodextrin, xylitol, sorbitol, manitol và các chất tương tự. Lưu ý rằng các đường này có thể ở dạng bất kỳ gồm chất đồng phân d, chất đồng phân l hoặc chất đồng phân dl. Lượng đường nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,001 đến 10% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 5% trọng lượng/thể tích và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3% trọng lượng/thể tích.

Ưu tiên sử dụng axit vô cơ hoặc chất kiềm vô cơ làm chất điều chỉnh độ pH. Chẳng hạn, axit clohydric (loãng) có thể là ví dụ về axit vô cơ. Về chất kiềm vô cơ, có thể sử dụng, ví dụ, natri hydroxit, kali hydroxit, natri cacbonat, natri hydro cacbonat, và các chất tương tự. Trong số đó, axit clohydric và natri hydroxit là được ưu tiên. Độ pH (20°C) của chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 4,0 đến 9,0, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 5,0 đến 8,0 và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 6,0 đến 8,0. Lưu ý rằng trong thực hành sáng chế, việc đo độ pH được tiến hành bằng thăm áp kế pH (HOSM-1, do DKK-Toa Corporation sản xuất) ở 20°C. Lượng chất điều chỉnh độ pH trong chế phẩm dùng cho mắt nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,00001 đến 10% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 5% trọng lượng/thể tích và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 3% trọng lượng/thể tích.

Ví dụ về chất kháng khuẩn bao gồm benzalkoni clorua, benzethoni clorua, axit sorbic hoặc muối của nó, este của axit paraoxybenzoic (như metylparaben, etylparaben, propylparaben và các chất tương tự), clohexidin gluconat, thimerosal, rượu phenyl etylic, alkylđiaminoetyl glyxin hydroclorua, polyhexanua hydroclorua, polydronium clorua và các chất tương tự. Mặc dù chất kháng khuẩn có thể được đưa vào ở phạm vi không làm cản trở tác dụng của sáng chế, nhưng sẽ tốt hơn nếu chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế không chứa chất kháng khuẩn, trong đó chất kháng khuẩn không có mặt, để tránh kích ứng mắt.

Để cải thiện khô mắt trong thực hành sáng chế, lượng chất hoạt động bề mặt cation được chọn từ benzalkoni clorua và benzethoni clorua (một phần của nó là chất

kháng khuẩn cation) và chất kháng khuẩn kỵ nước được chọn từ este của axit paraoxybenzoic (metylparaben, etylparaben, propylparaben và các chất tương tự) và clobutanol tốt hơn là không lớn hơn 0,004% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là không lớn hơn 0,003% trọng lượng/thể tích và tốt hơn nữa là theo cách mà chế phẩm này không chứa chất kháng khuẩn. Mặc dù chưa biết cơ chế ngăn cản tác dụng điều trị tổn thương giác mạc/kết mạc. Nhưng cơ chế này có thể được xem xét theo cách sau đây. Polyoxyetylen polyoxypropylen glycol (B) tạo ra mixen bao xung quanh vitamin A với mạch EO bên ngoài và mạch PO bên trong. Mixen này hấp phụ lên bề mặt giác mạc và vitamin A được hấp thụ vào trong giác mạc. Coi rằng chất hoạt động bề mặt cation có hoạt tính bề mặt cao hoặc chất kháng khuẩn kỵ nước có tính kỵ nước cao, vì vậy trạng thái bề mặt của mixen được thay đổi từ đó cản trở việc hấp phụ vitamin A lên giác mạc. Cuối cùng, tác dụng điều trị tổn thương giác mạc/kết mạc và cải thiện mắt khô cũng bị ức chế. Mặt khác, các chất có mức độ ưa nước cao như axit sorbic hoặc muối của nó không ảnh hưởng đến trạng thái bề mặt mixen và không làm cản trở tác dụng thúc đẩy hấp thụ vitamin A. Lưu ý rằng thành phần trên có một phần vai trò của chất kháng khuẩn và hiệu lực kháng khuẩn trong trường hợp không đưa chất kháng khuẩn vào có thể đạt được bằng cách đưa một hoặc nhiều, tốt hơn là hai hoặc nhiều thành phần gồm natri edetat, axit boric và trometamol ở dạng hỗn hợp. Nếu sử dụng vật chứa liều đơn vị hoặc vật chứa có bộ lọc thì có thể không cần đưa chất kháng khuẩn vào.

Ví dụ về chất điều chỉnh trương lực bao gồm natri clorua, kali clorua và các chất tương tự. Lượng chất điều chỉnh trương lực nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,001 đến 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3% trọng lượng/thể tích và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% trọng lượng/thể tích.

Ví dụ về chất ổn định bao gồm natri edetat, xyclodextrin, sulfit, dibutylhydroxytoluen và các chất tương tự. Lưu ý rằng trong sáng chế, chế phẩm chứa chất ổn định làm cải thiện độ ổn định của vitamin A. Lượng chất ổn định nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,001 đến 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 3% trọng lượng/thể tích và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2% trọng lượng/thể tích.

Ví dụ về chất tạo cảm giác mát lạnh bao gồm mentol, camphor, borneol, geraniol, cineol, linalool và các chất tương tự. Lượng chất tạo cảm giác mát lạnh so với tổng lượng hợp chất trong chế phẩm dùng cho mắt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 2% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 1% trọng lượng/thể tích và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,007 đến 0,8% trọng lượng/thể tích.

Thuốc (thành phần được tính), có thể bao gồm thích hợp, ví dụ, thuốc làm thông mũi (ví dụ, naphazolin hydroclorua, tetrahydrozolin hydroclorua, phenylephrin hydroclorua, epinephrin, ephedrin hydroclorua, dl-metylephedrin hydroclorua, tetrahydrozolin nitrat, naphazolin nitrat hoặc các thuốc tương tự), chất chống viêm/chất làm se (ví dụ, neostigmin metylsulfat, axit ϵ -aminocaproic, allantoin, berberin clorua, kẽm sulfat, kẽm lactat, lysozym clorua, dikali glyxyrrizinat, amoni glyxyrrizinat, axit glyxyrretinic, metyl salixylat, axit tranexamic, azulen natri sulfonat hoặc các chất tương tự), chất kháng histamin (ví dụ, iproheptin hydroclorua, diphenhydramin hydroclorua, diphenhydramin, isothipendyl hydroclorua, clopheniramin maleat hoặc các chất tương tự), chất chống dị ứng (ví dụ, natri cromoglycat hoặc các chất tương tự), vitamin tan trong nước (vitamin B₂ hoạt hóa, vitamin B₆, vitamin B₁₂ hoặc các vitamin tương tự), axit amin (ví dụ, kali L-aspartat, magie L-aspartat, axit aminoethylsulfonic, natri chondroitin sulfat, glutathion hoặc các chất tương tự), thuốc sulfa hoặc thuốc diệt khuẩn (ví dụ, lưu huỳnh, isopropylmetylphenol, hinokitiol hoặc các thuốc tương tự), thuốc gây tê cục bộ (ví dụ, lidocain, lidocain hydroclorua, procain hydroclorua, dibucain hydroclorua hoặc các thuốc tương tự), và thuốc làm giãn đồng tử (ví dụ, tropicamid hoặc các thuốc tương tự).

Lượng các thành phần này trong chế phẩm dùng cho mắt có thể được chọn thích hợp tùy vào dạng bào chế và loại thuốc và lượng này là đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, lượng này có thể được chọn thích hợp trong khoảng từ 0,0001 đến 30% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là trong khoảng từ 0,001 đến 10% trọng lượng/thể tích, trong chế phẩm dùng cho mắt. Cụ thể hơn, lượng các thành phần tương ứng trong chế phẩm dùng cho mắt là như sau.

Với thuốc làm thông mũi, lượng này nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,0001 đến 0,5% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0005 đến 0,3% trọng lượng/thể tích và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,1% trọng lượng/thể tích. Với chất chống viêm/làm se, lượng này nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,0001 đến 10% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 5% trọng lượng/thể tích. Với chất kháng histamin, lượng của nó nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,0001 đến 10% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 5% trọng lượng/thể tích. Với vitamin tan trong nước, lượng của nó nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,0001 đến 1% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 0,5% trọng lượng/thể tích. Với axit amin, lượng này nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,0001 đến 10% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 3% trọng lượng/thể tích. Với thuốc chứa lưu huỳnh hoặc thuốc diệt khuẩn, lượng này nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,00001 đến 10% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 10% trọng lượng/thể tích. Với thuốc gây tê cục bộ, lượng này nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,001 đến 1% trọng lượng/thể tích, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1% trọng lượng/thể tích.

Chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế có thể được sử dụng như vốn có ở dạng lỏng, hoặc có thể được bào chế thành hỗn dịch, chất tạo gel hoặc các dạng tương tự. Chế phẩm dùng cho mắt có thể ở dạng thuốc nhỏ mắt, thuốc rửa mắt và các dạng tương tự và dạng thích hợp dùng cho kính áp tròng. Lưu ý rằng thuật ngữ "dùng cho kính áp tròng" có nghĩa là chế phẩm được sử dụng khi đeo kính áp tròng. Cụ thể hơn, ví dụ về dạng thuốc nhỏ mắt (bao gồm thuốc nhỏ mắt dùng cho kính áp tròng, có thể được nhỏ khi đeo kính áp tròng), và thuốc rửa mắt (bao gồm thuốc rửa mắt, có thể được sử dụng để rửa mắt khi đeo kính áp tròng), trong đó thuốc nhỏ mắt dùng cho kính áp tròng là được ưu tiên. Kính áp tròng không bị giới hạn về loại, ví dụ như kính áp tròng cứng, kính áp tròng cứng thấm được oxy, kính áp tròng mềm, kính áp tròng dùng một lần, kính áp tròng silicon-hydrogel và các loại tương tự.

Do vitamin A được đưa vào ở nồng độ cao trong thực hành sáng chế, nên chế phẩm này là thích hợp làm chế phẩm dùng cho mắt để điều trị tổn thương giác mạc

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh hoạ cụ thể bằng các ví dụ và ví dụ so sánh dưới đây, nhưng không chỉ giới hạn ở các ví dụ này. Lưu ý rằng lượng trong các bảng là lượng thành phần tinh khiết.

Các ví dụ từ 1 đến 44, các ví dụ so sánh từ 1 đến 4

Các chế phẩm dùng cho mắt (thuốc nhỏ mắt) có các thành phần được chỉ ra trong các bảng từ 1 đến 8 được bào chế. Hoà tan sơ bộ vitamin A, polyoxyetylen polyoxypropylen glycol và các thành phần dầu (chất chống oxy hóa, nếu cần) ở nhiệt độ 85°C. Hoà tan các nguyên liệu được hoà tan sơ bộ này trong nước tinh khiết, đun nóng đến 85°C. Sau khi để nguội, bổ sung các thành phần tan trong nước. Đánh giá chế phẩm dùng cho mắt thu được (thuốc nhỏ mắt) theo cách sau. Các kết quả cũng được đưa ra trong các bảng này. Độ pH (20°C) của chế phẩm dùng cho mắt được đo bằng thăm áp kế pH (HOSM-1, do DKK-Toa Corporation sản xuất) với các kết quả được thể hiện trong các bảng. Cần lưu ý rằng tất cả các chế phẩm dùng cho mắt theo các ví dụ là trong.

Độ ổn định về hình thức

Nạp 20 ml chế phẩm dùng cho mắt vào ống thủy tinh (để sử dụng 20 ml) và quan sát sự thay đổi về hình thức bảy ngày sau khi bảo quản ở nhiệt độ 70°C và đánh giá theo các tiêu chuẩn sau.

Các tiêu chuẩn đánh giá

- 5: Dung dịch trong có đổi màu ít.
- 4: Mặc dù dung dịch trong, nhưng nó vẫn có mức độ đổi màu rất nhẹ.
- 3: Mặc dù dung dịch trong, nhưng nó vẫn có mức độ đổi màu nhẹ.
- 2: Dung dịch không trong.
- 1: Dung dịch bị phân tách hoặc kết tủa.

Mức độ cải thiện khô mắt 1

Bệnh nhân có triệu chứng khô mắt (mức độ nghiêm trọng 1: xem The Ocular Surface Vol. 5, No. 2, 2007) được nhỏ 50 μ L chế phẩm dùng cho mắt (ba lần mỗi khoảng hai giờ), tiếp theo đánh giá mức độ cải thiện khô mắt 30 phút sau lần nhỏ thứ ba theo các tiêu chuẩn đánh giá sau .

Các tiêu chuẩn đánh giá

- 5: Cải thiện rõ rệt
- 4: Cải thiện
- 3: Cải thiện ít
- 2: Có và không
- 1: Không cải thiện

Mức độ cải thiện khô mắt 2

Bệnh nhân (ba người) có triệu chứng khô mắt (mức độ nghiêm trọng 4) được nhỏ 50 μ L chế phẩm dùng cho mắt (ba lần mỗi khoảng hai giờ), tiếp theo đánh giá mức độ cải thiện khô mắt (độ khô của mắt) 30 phút sau lần nhỏ thứ ba theo các tiêu chuẩn đánh giá sau. Các kết quả được thể hiện theo giá trị trung bình (làm tròn đến số nguyên gần nhất).

Các tiêu chuẩn đánh giá

- 7: Cải thiện vô cùng
- 6: Cải thiện nhiều
- 5: Cải thiện khá
- 4: Cải thiện
- 3: Cải thiện ít
- 2: Có hoặc không
- 1: Không cải thiện

Mức độ kích ứng mắt

5 ml chế phẩm dùng cho mắt được cho vào cốc để rửa mắt và được sử dụng để rửa mắt trong 30 giây. Mức độ kích ứng mắt cảm nhận được trong khi rửa mắt được đánh giá theo các tiêu chuẩn sau. Lưu ý rằng việc rửa mắt được tiến hành ở trạng

thái nằm ngửa trong điều kiện sao cho dung dịch rửa mắt không rò ra khỏi cốc rửa mắt và chớp mắt một lần cứ mỗi khoảng năm giây sao cho dung dịch rửa mắt bao phủ toàn bộ bề mặt mắt.

Các tiêu chuẩn đánh giá

- 5: Không cảm thấy bị kích ứng
- 4: Có hoặc không
- 3: Cảm thấy kích ứng nhẹ
- 2: Cảm thấy kích ứng rõ
- 1: Cảm thấy kích ứng nhiều

Bảng 1

Thành phần (%trọng lượng/thể tích)		Ví dụ				Ví dụ so sánh			
		1	2	3	4	1	2	3	4
(A)	Retinol palmitat	50 000 đơn vị	50 000 đơn vị	50 000 đơn vị	50 000 đơn vị	50 000 đơn vị	-	-	50 000 đơn vị
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen glycol (70) *1	3	3	3	3	-	3	3	3
(C)	Dầu thầu dầu	0,5	0,5	-	-	0,5	0,5	-	-
	Dầu vừng	-	-	0,2	0,2	-	-	-	-
(D)	d- α -Tocopherol axetat	-	0,05	-	0,05	-	-	-	-
(E)	Polyoxyetylen dầu thầu dầu được hóa rắn 60	-	0,1	-	-	3	-	-	-
	Polysorbat 80	-	-	-	-	-	-	-	-
Khác	Natri clorua	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
	Axit clohydric loãng/ natri hydroxit (pH=7,2)	Lượng thích hợp							
	Nước tinh khiết	còn lại							
Tổng số		100 ml							
(B)+(E)		3	3,1	3	3	3	3	3	3
Độ ổn định về hình thức		3	5	3	4	3	3	4	4
Mức độ cải thiện khô mắt 1		5	5	5	5	3	2	1	4
Mức độ cải thiện khô mắt 2		7	7	7	7	4	2	1	5
Mức độ kích ứng mắt		5	5	5	5	1	5	4	5

Bảng 2

Thành phần (%trọng lượng/thể tích)		Ví dụ					
		5	6	7	8	9	10
(A)	Retinol palmitat	50 000 đơn vị	50 000 đơn vị	50 000 đơn vị	50 000 đơn vị	50 000 đơn vị	50 000 đơn vị
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen glycol (70) *1	5	5	5	5	5	5
(C)	Dầu thầu dầu	0,05	-	-	-	-	-
	Dầu đậu nành	-	0,05	-	-	-	-
	Dầu vừng	-	-	0,05	-	-	-
	Dầu lạc	-	-	-	0,05	-	-
	Dầu oliu	-	-	-	-	0,05	-
	Dầu hạnh nhân	-	-	-	-	-	0,05
	Dầu mầm lúa mì	-	-	-	-	-	-
	Dầu ngô	-	-	-	-	-	-
	Dầu cây hạt cải dầu	-	-	-	-	-	-
	Dầu hướng dương	-	-	-	-	-	-
	Lanolin tinh chế	-	-	-	-	-	-
	Hydrocacbon gel hóa	-	-	-	-	-	-
Khác	Natri clorua	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
	Axit clohydric loãng/ natri hydroxit (pH=7)	Lượng thích hợp					
	Nước tinh khiết	Còn lại					
Tổng số		100 ml					
(B)+(E)		5	5	5	5	5	5
Độ ổn định về hình thức		3	3	3	3	3	3
Mức độ cải thiện khô mắt 1		5	5	5	4	4	4
Mức độ cải thiện khô mắt 2		7	7	7	6	6	6
Mức độ kích ứng mắt		5	5	5	5	5	5

Bảng 3

Thành phần (%trọng lượng/thể tích)		Ví dụ					
		11	12	13	14	15	16
(A)	Retinol palmitat	50 000 đơn vị	50 000 đơn vị	50 000 đơn vị	50 000 đơn vị	50 000 đơn vị	50 000 đơn vị
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen glycol (70) *1	5	5	5	5	5	5
(C)	Dầu thầu dầu	-	-	-	-	-	-
	Dầu đậu nành	-	-	-	-	-	-
	Dầu vừng	-	-	-	-	-	-
	Dầu lạc	-	-	-	-	-	-
	Dầu oliu	-	-	-	-	-	-
	Dầu hạnh nhân	-	-	-	-	-	-
	Dầu mầm lúa mì	0,05	-	-	-	-	-
	Dầu ngô	-	0,05	-	-	-	-
	Dầu cây hạt cải dầu	-	-	0,05	-	-	-
	Dầu hướng dương	-	-	-	0,05	-	-
	Lanolin tinh chế	-	-	-	-	0,05	-
	Hydrocacbon gel hóa	-	-	-	-	-	0,05
Khác	Natri clorua	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
	Axit clohydric loãng/ natri hydroxit (pH=7)	Lượng thích hợp					
	Nước tinh khiết	Còn lại					
Tổng số		100 ml					
(B)+(E)		5	5	5	5	5	5
Độ ổn định về hình thức		3	3	3	3	3	3
Mức độ cải thiện khô mắt 1		4	4	4	4	4	4
Mức độ cải thiện khô mắt 2		6	5	6	6	6	5
Mức độ kích ứng mắt		5	5	5	5	5	5

Bảng 4

Thành phần (%trọng lượng/thể tích)		Ví dụ							
		17	18	19	20	21	22	23	24
(A)	Retinol palmitat	50 000 đơn vị	50 000 đơn vị	50 000 đơn vị	50 000 đơn vị	50 000 đơn vị	100 000 đơn vị	200 000 đơn vị	500 000 đơn vị
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen glycol (70) *1	5	5	5	5	5	5	5	5
(C)	Dầu thầu dầu	0,01	0,1	0,5	3,0	5,0	0,05	0,05	0,05
Khác	Natri clorua	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
	Axit clohydric loãng/ natri hydroxit (pH=7)	Lượng thích hợp							
	Nước tinh khiết	Còn lại							
Tổng số		100 ml							
(B)+(E)		5	5	5	5	5	5	5	5
Độ ổn định về hình thức		4	3	3	3	2	3	3	3
Mức độ cải thiện khô mắt 1		4	5	5	5	5	5	5	5
Mức độ cải thiện khô mắt 2		5	7	7	7	7	7	7	7
Mức độ kích ứng mắt		5	5	5	5	5	5	5	5

Bảng 5

Thành phần (%trọng lượng/thể tích)		Ví dụ					
		25	26	27	28	29	30
(A)	Retinol palmitat	50 000 đơn vị	50 000 đơn vị	100 000 đơn vị	150 000 đơn vị	200 000 đơn vị	200 000 đơn vị
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen glycol (70) *1	0,3	1,1	5	5	5	15
(C)	Dầu thầu dầu	0,05	-	1	-	-	5
	Dầu đậu nành	-	0,1	-	-	-	-
	Dầu oliu	-	-	-	-	0,01	-
	Dầu hạnh nhân	-	-	-	1	-	-
(D)	d- α -Tocopherol axetat	-	0,005	0,1	0,05	0,05	0,5
	Dibutylhydroxytoluen	0,001	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(E)	Polyoxyetylen dầu thầu dầu được hóa rắn 60	0,5	-	0,5	-	0,3	-
	Polyoxyetylen dầu thầu dầu được hóa rắn 40	-	0,001	-	0,05	-	0,2
	Polysorbat 80	0,3	-	-	-	-	-
Khác	Hydroxyetyl xenluloza	0,01	-	-	-	-	-
	Natri hyaluronat	-	-	-	-	-	0,05
	Natri chondroitin sulfat	-	0,1	-	-	-	-
	Kali L-aspartat	1	1	-	-	-	-
	Trometamol	0,005	0,005	-	0,005	-	0,005
	Axit boric	1,5	1,5	1,3	1,5	1,5	1,5
	Borax	-	-	0,2	-	0,2	-
	l-Mentol	0,005	-	-	0,005	-	-
	dl-Camphor	0,002	-	-	0,002	-	-
	d-Borneol	0,003	-	-	0,003	-	-
	Natri edetat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Kali sorbat	0,1				0,1	
	Natri clorua	0,4	0,2	0,7	0,4	0,7	0,5
	Axit clohydric loãng/ natri hydroxit (pH=7)	Lượng thích hợp					
	Nước tinh khiết	Còn lại					
Tổng số		100 ml					
(B)-(E)		1,1	1,101	5,5	5,05	5,3	15,2
Độ ổn định về hình thức		5	5	5	5	5	5
Mức độ cải thiện khô mắt 1		5	5	5	5	5	5
Mức độ cải thiện khô mắt 2		7	7	7	7	7	7
Mức độ kích ứng mắt		4	5	5	5	5	5

Bảng 6

Thành phần (%trọng lượng/thể tích)		Ví dụ		
		31	32	33
(A)	Retinol palmitat	200 000 đơn vị	200 000 đơn vị	500 000 đơn vị
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen glycol (70) *1	5	5	20
(C)	Dầu thầu dầu	-	-	2
	Dầu mầm lúa mì	0,1	-	-
	Dầu cây hạt cải dầu	-	1	-
(D)	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,3	0,5
	Dibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005
(E)	Polyoxyetylen dầu thầu dầu được hóa rắn 60	0,2	0,01	0,001
	Polysorbat 80	0,2	-	-
Khác	Natri hyaluronat	0,02	-	-
	Polyvinylpyrrolidon	-	0,1	-
	Trometamol	0,005	0,005	0,005
	Axit boric	1,5	1,5	1,5
	Natri edetat	0,1	0,1	0,1
	Natri clorua	0,9	0,9	0,9
	Axit clohydric loãng/ natri hydroxit (pH=7)	Lượng thích hợp		
	Nước tinh khiết	Còn lại		
Tổng số		100 ml		
(B)+(E)		5,4	5,01	20,001
Độ ổn định về hình thức		5	5	5
Mức độ cải thiện khô mắt 1		5	5	5
Mức độ cải thiện khô mắt 2		7	7	7
Mức độ kích ứng mắt		5	5	5

Bảng 7

Thành phần (%trọng lượng/thể tích)		Ví dụ				
		34	35	36	37	38
(A)	Retinol palmitat	50 000 đơn vị	50 000 đơn vị	70 000 đơn vị	150 000 đơn vị	200 000 đơn vị
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen glycol (70) *1	0,1	0,5	1,1	3	5
(C)	Dầu thầu dầu	-	0,3	0,5	-	1
	Dầu vừng	0,5	-	-	-	-
	Lanolin tinh chế	-	-	-	0,2	-
(D)	d- α -Tocopherol axetat	0,01	0,05	0,05	0,05	0,05
	Dibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(E)	Polyoxyetylen dầu thầu dầu được hóa rắn 60	0,5	0,3	-	0,4	0,05
	Polysorbat 80	0,5	0,3	0,05	-	0,05
Khác	Tetrahydrozolin hydroclorua	0,05	-	0,05	0,05	0,05
	Neostigmin metylsulfat	0,005	-	0,005	0,005	0,005
	Clopheniramin maleat	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
	Pyridoxin hydroclorua	-	0,05	0,05	0,05	0,05
	Natri hyaluronat	0,02	-	-	-	0,02
	Trometamol	-	0,005	-	-	0,005
	Axit boric	1	1	1	1	-
	Borax	0,5	0,5	0,5	0,5	1
	l-Mentol	0,005	-	-	-	0,2
	dl-Camphor	0,002	-	-	-	-
	d-Borneol	0,003	-	-	-	-
	Natri edetat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Kali sorbat	-	-	-	-	0,1
	Natri clorua	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
	Axit clohydric loãng/ natri hydroxit (pH=7)	Lượng thích hợp				
	Nước tinh khiết	Còn lại				
Tổng số		100 ml				
(B)+(E)		1,1	1,1	1,15	3,4	5,1
Độ ổn định về hình thức		5	5	5	5	5
Mức độ cải thiện khô mắt 1		5	5	5	5	5
Mức độ cải thiện khô mắt 2		7	7	7	7	7
Mức độ kích ứng mắt		4	4	5	5	5

Bảng 8

Thành phần (%trọng lượng/thể tích)		Ví dụ					
		39	40	41	42	43	44
(A)	Retinol palmitat	50 000 đơn vị	50 000 đơn vị	100 000 đơn vị	100 000 đơn vị	200 000 đơn vị	200 000 đơn vị
(B)	Polyoxyetylen (200) polyoxypropylen glycol (70) *1	2	0,5	-	-	-	-
	Polyoxyetylen (160) polyoxypropylen glycol (30) *2	0,3	-	3	-	5	-
	Polyoxyetylen (54) polyoxypropylen glycol (39) *3	-	1	-	5	-	7,5
(C)	Dầu thầu dầu	0,3	1	1	2	-	-
	Dầu đậu nành	-	-	-	-	-	-
	Dầu vừng	-	-	-	-	-	0,1
	Dầu lạc	-	-	-	-	1	-
	Lanolin tinh chế	-	-	-	-	-	0,1
(D)	d- α -Tocopherol axetat	0,05	0,05	0,1	1	0,05	0,05
	Dibutylhydroxytoluen	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
(E)	Polyoxyetylen dầu thầu dầu được hóa rắn 60	-	0,1	0,1	-	0,1	-
	Polysorbat 80	-	0,05	-	0,1	-	0,2
Khác	Trometamol	-	0,005	-	0,005	0,005	-
	Axit boric	1	1	1	-	-	1
	Borax	0,5	0,5	0,5	1	1	0,5
	Natri edetat	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	Natri clorua	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
	Axit clohydric loãng/ natri hydroxit (pH=7)	Lượng thích hợp					
	Nước tinh khiết	Còn lại					
Tổng số		100 ml					
(B)+(E)		2,3	1,65	3,1	5,1	5,1	7,7
Độ ổn định về hình thức		4	5	5	5	5	5
Mức độ cải thiện khô mắt 1		5	5	5	5	5	5
Mức độ cải thiện khô mắt 2		7	7	7	7	7	7
Mức độ kích ứng mắt		5	5	5	5	5	5

Như nêu trên, chế phẩm dùng cho mắt theo sáng chế thể hiện tác dụng rõ rệt đối với các triệu chứng khô mắt (mức độ nghiêm trọng: 4), đặc biệt, đối với các triệu chứng nghiêm trọng.

Nguyên liệu ban đầu được sử dụng trong các ví dụ này là các nguyên liệu dưới đây.

- *1: Unilub 70DP-950B, JPE, do NOF Corporation sản xuất hoặc
Lutrol F127, JPE, do BASF sản xuất
- *2: Pronon #188P, JPE, do NOF Corporation sản xuất
- *3: Pronon #235P, JPE, do NOF Corporation sản xuất

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dùng cho mắt chứa:

(A) vitamin A,

(B) polyoxyetylen polyoxypropylen glycol có mức độ polyme hóa trung bình của etylen oxit nằm trong khoảng từ 20 đến 200 và mức độ polyme hóa trung bình của propylen oxit nằm trong khoảng từ 20 đến 70, với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% đến 10% trọng lượng/thể tích,

(C) thành phần dầu được chọn từ nhóm bao gồm dầu thầu dầu, dầu đậu nành, dầu vừng, dầu oliu, dầu hạnh nhân, dầu mầm lúa mì, dầu ngô, dầu cây canola, dầu hướng dương và lanolin tinh chế, với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 5% trọng lượng/thể tích,

(D) chất chống oxy hóa, và

(E) polyoxyetylen dầu thầu dầu được hydro hóa và/hoặc polyoxyetylen sorbitan este của axit béo, với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 1,0% trọng lượng/thể tích,

trong đó tổng hàm lượng của các thành phần (B) và (E) là ít nhất 1,1% trọng lượng/thể tích.

2. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm 1, trong đó thành phần (A) là retinol palmitat, retinol axetat hoặc axit retinoic.

3. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hàm lượng của thành phần (A) nằm trong khoảng từ 50 000 đến 500 000 đơn vị/100 ml.

4. Chế phẩm dùng cho mắt theo các điểm 1, 2 hoặc 3, trong đó hàm lượng của thành phần (B) nằm trong khoảng từ 0,2% đến 10% trọng lượng/thể tích.

5. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó thành phần (D) là vitamin E hoặc dibutylhydroxytoluen.

6. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó hàm lượng của thành phần (D) nằm trong khoảng từ 0,001% đến 0,5% trọng lượng/thể tích.

7. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó tổng hàm lượng của các thành phần (B) và (E) nằm trong khoảng từ 1,1% đến 7,7% trọng lượng/thể tích.

8. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó chế phẩm này không chứa chất bảo quản.

9. Chế phẩm dùng cho mắt theo điểm 8, trong đó chế phẩm này còn chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm natri edetat, axit boric và trometamol.